



Hérnia Diafragmática Congénita

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Rita Lopes Caetano

Clínica Universitária de Pediatria

Orientador: Dra. Joana Saldanha

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

2015-2016

Conteúdo

Acrónimos	v
Resumo	vi
Abstract	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de Figuras	viii
1 Introdução	1
2 Definição	2
3 Classificação	3
3.1 Classificação Anatômica	3
3.2 Classificação quanto ao desenvolvimento pulmonar	4
4 Etiologia do Defeito	5
4.1 Factores Ambientais	6
4.2 Factores Genéticos	7
5 Epidemiologia	9
5.1 Prevalência	9
5.2 HDC Isolada e HDC Complexa	9
5.3 Mortalidade	9
6 Diagnóstico e Manifestações Clínicas	10
7 Morbidades	11
7.1 Morbidade Pulmonar	11
7.2 Morbidade gastro-intestinal e alterações de crescimento	11
7.3 Desenvolvimento neurológico e perda de audição	12
7.4 Alterações musculoesqueléticas	12
8 Abordagem e terapêutica	13
8.1 Abordagem pré-natal	13
8.2 Cuidados pós-natais imediatos	14
8.3 Estratégias de Ventilação	14
8.4 Tratamento da Hipertensão Pulmonar	14
8.5 ECMO	15
8.6 Correção Cirúrgica	16
9 Prognóstico	17

10 Conclusões	19
Agradecimentos	20
Bibliografia	21

Acrónimos

DRGE Doença de Refluxo Gastro-esofágico

ECMO Extra-corporeal Membrane Oxigenation

FETO Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion - Oclusão traqueal endoscópica do feto

HDC Hérnia Diafragmática Congénita

HTPP Hipertensão Pulmonar Persistente

IG Idade Gestacional

IMI Intervenção minimamente invasiva

LHR Lung to head ratio - Relação pulmão-cabeça

RMN Ressonância Magnética Nuclear

SC Surdez de Condução

SNS Surdez Neurosensorial

VC Ventilação Convencional

iNO Óxido Nítrico inalado

Resumo

A hérnia diafragmática congénita é uma anomalia congénita *major* com prevalência de aproximadamente 1/4000 nascimentos. Consiste num defeito do diafragma que permite que órgãos abdominais se desloquem para o tórax, dificultando o normal desenvolvimento dos pulmões. A etiologia ainda não é totalmente compreendida, havendo evidências da contribuição de factores ambientais e genéticos. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a mortalidade desta doença mantém-se elevada.

A hipoplasia pulmonar e a hipertensão pulmonar persistente típicas desta doença são uma causa de mortalidade precoce nos bebés. A terapêutica dos recém-nascidos passa por ventilação e controlo da hipertensão pulmonar. Os doentes mais graves podem ter necessidade de realizar ECMO. A reparação cirúrgica do defeito deve ser feita após a estabilização do recém-nascido, havendo várias técnicas que podem ser utilizadas.

Os doentes que sobrevivem têm várias morbilidades associadas à doença e também derivadas do tratamento. Muitos dos doentes têm patologia pulmonar ao longo da vida, bem como alterações do desenvolvimento neurológico e do crescimento. Algumas destas anomalias vão-se atenuando à medida que a criança cresce.

Alguns dos factores que influenciam o prognóstico destes doentes são o tamanho do defeito diafragmático, a associação a outras malformações congénitas, o índice de Apgar e o peso à nascença.

Abstract

Congenital diaphragmatic hernia is a major congenital anomaly with a prevalence of approximately 1/4000 births. It consists of a diaphragm defect that allows for abdominal organs to shift into the thorax, impeding the normal development of the lungs. Its etiology is not completely understood, but there's evidence of environment and genetic factors. Despite the advances in diagnosis and treatment, mortality remains high.

Lung hypoplasia and persistent pulmonary hypertension are important factors responsible for early death in newborns. The therapeutic approach on newborns consists of ventilation and the management of the pulmonary hypertension. The most severe cases may require the use of ECMO. The surgical repair of the defect should be done after stabilization of the newborn, and there are several techniques that may be used.

Patients that survive have a high incidence of morbidities associated with the disease and with its treatment. Many patients have lung disease throughout their lives, as well as abnormalities in neurological development and growth. Some of these anomalies will attenuate as the child ages.

A few of the factors that influence these patients' prognosis are the size of the defect, the association with other major anomalies, Apgar score and birth weight.

Lista de Tabelas

4.1	Causas de HDC	6
4.2	Algumas síndromes associadas a HDC	8

Lista de Figuras

3.1	Classificação anatômica de HDC	3
4.1	Embriologia do diafragma	5
4.2	Hipótese <i>dual-hit</i>	6
8.1	Oclusão traqueal endoscópica do feto	13

1. Introdução

A hérnia diafragmática congénita é uma anomalia congénita com elevada mortalidade e morbilidades associadas. Apesar de rara, a hérnia diafragmática congénita representa 8% de todas as malformações congénitas *major*^[1] e está muitas vezes associada a outras malformações graves.

Este trabalho tem como objectivo uma revisão da literatura actual sobre esta doença, incidindo sobre a sua definição, classificação, etiologia e epidemiologia. Serão descritos os vários tipos de classificação que se utilizam, bem como os factores ambientais e genéticos implicados na etiologia desta doença. Destaca-se a falta de uniformização dos estudos epidemiológicos da doença, em particular os diferentes valores de prevalência e mortalidade que são descritos. Além disso, o trabalho incide também sobre as morbilidades que estão associadas à doença, a abordagem terapêutica, que ainda se encontra em debate e sobre os factores que influenciam o prognóstico destes doentes.

2. Definição

O diafragma é um músculo esquelético, em forma de cúpula, que separa a cavidade torácica da cavidade abdominal. É o principal músculo interveniente na respiração^[2], exercendo a sua função ao manter a diferença de pressão entre as duas cavidades.

A hérnia diafragmática congénita (HDC) é uma anomalia do diafragma, que na maior parte dos casos, é evidente à nascença (apenas 5 a 10% dos recém-nascidos não apresentam sintomas à nascença^[3]). Durante o desenvolvimento embrionário, a fusão das várias estruturas que originam o diafragma não se dá correctamente, os órgãos abdominais herniam para a cavidade torácica e impedem o normal desenvolvimento dos pulmões^[4].

3. Classificação

Existem várias formas de classificar as HDCs, umas têm em conta a posição anatómica do defeito diafragmático, outras o grau de desenvolvimento do pulmão no doente afectado pela hérnia. Pode-se ainda dividir os doentes em duas categorias, tendo em conta se a HDC está associada ou não a outras malformações, em HDC isolada ou HDC complexa.

3.1 Classificação Anatómica

A classificação anatómica é feita baseada na localização do defeito, distinguindo-se hérnia posterolateral ou não-posterolateral^[4,5] (Fig.3.1). No entanto, por vezes é difícil distinguir entre os vários tipos^[3].

A **hérnia posterolateral** ou de **Bochdalek** compreende entre 70 a 90%^[3-6] de todas as HDC. Este defeito é frequentemente acompanhado de hérnia do estômago, intestinos, fígado e/ou baço para a cavidade torácica. Pode acontecer que o defeito seja de grandes dimensões, ou até parecer que o hemidiafragma está ausente (agenésia do diafragma), no entanto admite-se que estes defeitos representem o espectro mais grave da hérnia de Bochdalek, e não uma entidade distinta^[3]. A hérnia de Bochdalek pode ser à esquerda (85%), à direita (10 a 13%) ou bilateral (2 a 5%)^[3,5,6].

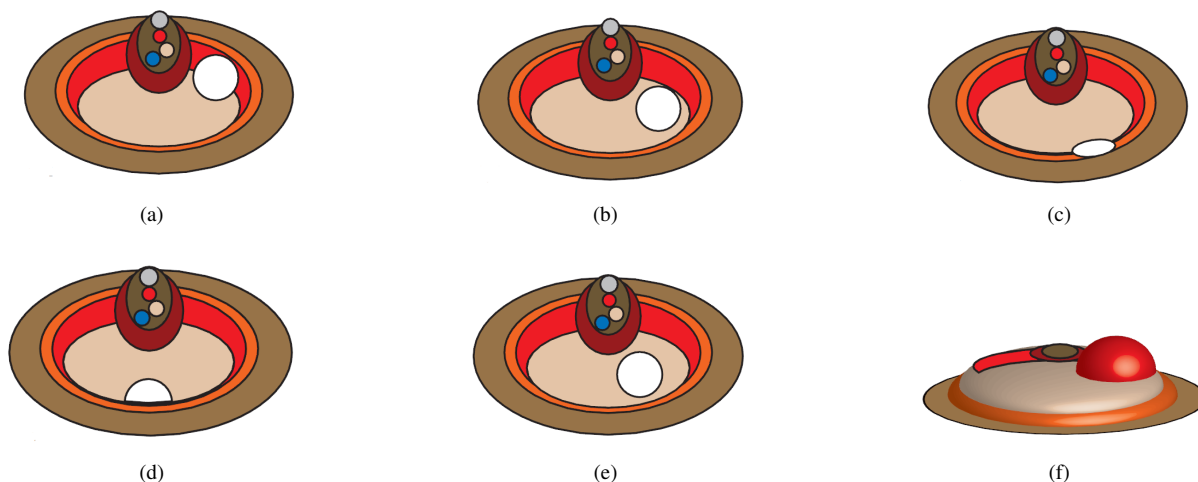


Figura 3.1: Classificação anatómica de HDC, adaptado de Beurskens et al.^[7]. (a) Hérnia de Bochdalek com envolvimento da porção periférica; (b) Hérnia de Bochdalek; (c) Hérnia de Morgagni; (d) Hérnia anterior; (e) Hérnia Central; (f) Eventração.

As hérnias não-posterolaterais (ou não-Bochdalek) são defeitos anteriores do diafragma, podendo o defeito estar localizado à direita, à esquerda, ou na linha central. Distinguem-se vários subtipos:

- **Hérnia de Morgagni:** é uma hérnia anterior, retroesternal ou paraesternal, que pode resultar na herniação do fígado e intestinos. Estas hérnias acompanham-se geralmente de um saco herniário e frequentemente não apresentam sintomas no período pós-natal, representando apenas 2 a 6%^[3,4,8] de todas as HDC.
- Outras hérnias anteriores, associadas com Pentalogia de Cantrell: raras e severas.

- **Hérnia central** (*pars sternalis*): raras (apenas 2 a 7% das HDC^[4,5]), envolvem a porção central - tendinosa - do diafragma, estando presente toda a porção periférica - muscular - do diafragma^[3].

Como diagnóstico diferencial de HDC pode surgir a **Eventração**, que consiste numa porção do diafragma muito fina, estando presente apenas uma camada fina membranosa de tecido. A extensão deste defeito varia muito, desde uma pequena porção até atingir virtualmente todo um hemidiafragma. Doentes com este tipo de defeito podem não apresentar sintomas, ou tornarem-se sintomáticos apenas mais tarde. No entanto é clara a associação entre defeitos de eventração e hipoplasia pulmonar e morte^[9].

3.2 Classificação quanto ao desenvolvimento pulmonar

Tendo em conta que uma das principais causas de morbilidade em doentes com HDC é o desenvolvimento inadequado dos pulmões, esta classificação tem em conta o grau de desenvolvimento destes. Existem três tipos^[10]:

- **Tipo I:** hipoplasia pulmonar severa bilateral.
- **Tipo II:** hipoplasia pulmonar unilateral (ipsilateral ao defeito diafragmático).
- **Tipo III:** hipoplasia pulmonar insignificante. Geralmente estes doentes não têm alterações da função pulmonar.
- Wiseman & MacPherson^[10] estudaram um outro tipo de hérnia diafragmática, à qual chamaram HDC "adquirida", em que o aparecimento do defeito se dá mais tarde, após a existência de um período pós-natal sem evidência de herniação em radiografia de tórax, com a idade média de diagnóstico às 14 semanas de vida (nestes casos o diagnóstico foi feito entre os 8 dias de vida e os 6 meses de idade).

4. Etiologia do Defeito

O desenvolvimento do diafragma ocorre entre a 4^a e a 10^a semana de gestação^[7,11]. O diafragma desenvolve-se a partir de quatro estruturas derivadas da mesoderme: o septo transversal, as membranas pleuroperitoneais, o mesentério esofágico dorsal e a musculatura da parede abdominal (Fig. 4.1). A fusão destas estruturas irá originar o diafragma primário, sendo que o encerramento da estrutura se dá por volta das 8 semanas de gestação. Após o encerramento, dá-se a muscularização e inervação do diafragma, que termina por volta das 10 semanas de gestação^[11].

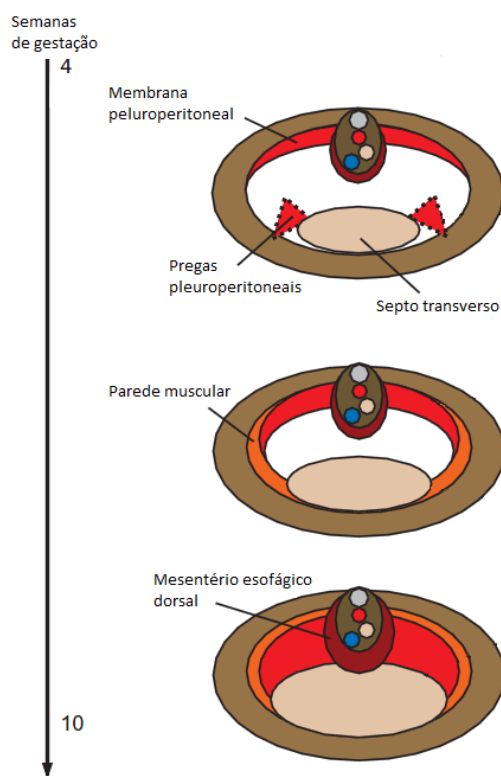


Figura 4.1: A embriologia do diafragma, adaptado de Beurskens et al.^[7].

A patogénese da HDC ainda não é bem compreendida, existindo teorias que diferem em qual o defeito primário. Uma teoria diz que os órgãos abdominais deslocam-se para a cavidade torácica e aí impedem o correcto encerramento do diafragma e, por efeito de massa, causam hipoplasia pulmonar. Uma outra teoria diz que a primeira perturbação é a hipoplasia pulmonar, e que os órgãos abdominais herniam para o tórax devido à falta de parênquima pulmonar nesta cavidade, e posteriormente impedindo o encerramento do diafragma^[11].

Tem então surgido uma terceira teoria, a hipótese de *dual-hit*^[4,12], que diz que o defeito pulmonar ocorre devido a duas perturbações distintas. A primeira perturbação é anterior e independente da formação do defeito diafragmático, sendo causada por factores ambientais e genéticos, e afecta ambos os pulmões. A segunda perturbação afecta apenas o pulmão ipsilateral à lesão diafragmática, devido à interferência com os movimentos respiratórios do feto, que é causada pelo efeito de massa dos órgãos abdominais herniados^[12].

Existe uma grande heterogeneidade nos defeitos diafragmáticos, quer em tamanho como em localização, bem

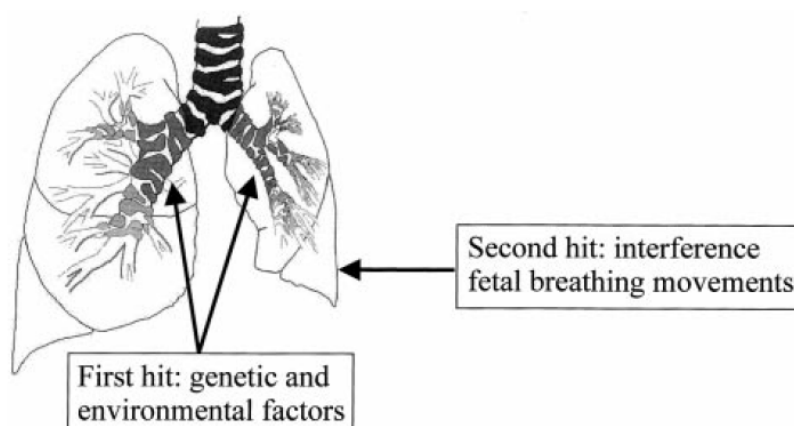


Figura 4.2: Hipótese *dual-hit*, retirado de Keijzer et al.^[12].

como uma grande variedade na gravidade da hipoplasia pulmonar que o doente apresenta. Há também casos associados a outras malformações, enquanto que outros são isolados. Isto indica que existe uma base multifactorial, que assenta quer numa predisposição genética, quer numa exposição ambiental em momentos críticos do desenvolvimento embrionário. Apesar de em alguns doentes se conseguir esclarecer o factor causal da doença, na maioria dos casos a etiologia é desconhecida. Na tabela 4.1 são apresentadas resumidamente as causas conhecidas de HDC e as suas frequências.

Causa	Frequência
Factores ambientais	Raro
Alterações cromossómicas	6.3%
Mutação de gene único	<10%
Desconhecida	>70%

Tabela 4.1: Causas de HDC, adaptado de Slavotinek^[13].

4.1 Factores Ambientais

A mãe é a fonte de nutrientes para o embrião e feto durante o seu desenvolvimento. Deficiências ou excesso de nutrientes durante intervalos de tempo críticos podem afectar o estado nutricional do embrião e subsequentemente afectar vias metabólicas, que irão ter impacto no desenvolvimento de estruturas. Assim, o estado nutricional da mãe, o seu metabolismo e o seu estilo de vida irão modular o desenvolvimento do embrião e posteriormente do feto^[7]. Também a utilização de certos fármacos tem sido associada ao aparecimento de HDC, como por exemplo o aloupurinol e o micofenolato de mofetil^[13].

Vitamina A

Vários estudos humanos e animais mostram que existe uma relação entre alterações no metabolismo da Vitamina A - que resultam num défice do metabolito activo, o ácido retinóico - e o aparecimento de HDC^[3,5,7].

Estilo de Vida

Diversos factores de estilo de vida, como o consumo de álcool e tabaco estão associados a malformações congénitas. O fumo do tabaco está associado a defeitos na formação vascular e da homeostasia retinóide, factores considerados patogénicos de HDC, no entanto, não se encontrou relação entre tabagismo e a HDC.

Foi recentemente encontrada relação entre o aparecimento de HDC e o consumo de álcool socialmente nos meses prévios à concepção e durante o primeiro trimestre da gravidez^[7,14]. Uma possível explicação para este fenómeno é que existe interação entre o metabolismo do álcool e a via metabólica da Vitamina A^[7,14]. O consumo de álcool pode inibir o metabolismo da Vitamina A, reduzindo assim a quantidade de ácido retinóico. O consumo excessivo de álcool está também frequentemente associado a mal-nutrição, contribuindo também para deficiências em outras vitaminas, como a vitamina B^[7].

A obesidade materna está associada a um aumento acentuado do risco de aparecimento de HDC ou outras malformações congénitas^[7,15]. O mau controlo glicémico e a resistência à insulina que geralmente se associam à obesidade contribuem para a patogénese da HDC^[7].

4.2 Factores Genéticos

Existem cada vez mais evidências que apontam para uma contribuição de factores genéticos para a génese deste defeito.

Em cerca de 2 a 33% dos doentes com HDC foram detectadas alterações citogenéticas. Estas alterações são frequentemente ao nível dos cromossomas, quer sejam aneuploidias ou deleções (Yu et al.^[16] encontrou alterações cromossómicas em 6.3% dos doentes), mas as mutações de gene único também são uma causa importante.

Alterações cromossómicas

A tetrassomia 12p, origina a Síndrome Palister-Killian, que consiste em alterações do tónus muscular (hipotonia em bebés), atrasos no desenvolvimento, aprendizagem e linguagem, dismorfia facial, alopecia ou rarefação pilosa na zona temporal e do couro cabeludo, zonas de hiperpigmentação cutânea, malformações cardíacas e HDC^[3,13,17].

A anomalia cromossómica mais detectada em séries de diagnóstico pré-natal de HDC é a trissomia 18; a frequência de HDC em doentes com trissomia 18 é estimada em 1-2% . Apesar da baixa frequência de HDC em doentes com trissomia 21, esta pode ocorrer, sendo que a Hérnia de Morgagni é a mais comum nestes indivíduos^[3,13].

A trissomia 22 e a translocação der(22) t(11;22)(q23;q11), que origina três cópias de um ou mais genes na região distal do cromossoma 22q também ocorrem em alguns doentes, tendo sido detectadas alterações nesta região em 5-10% dos casos de HDC^[3,13].

Deleções que causam monossomia em alguns genes da região 15q24-q26 têm sido reportadas em numerosos casos de HDC, sendo até considerada a alteração cromossómica estrutural mais frequente em HDC^[13,18].

Também a síndrome Wolf-Hirschhorn tem sido associada a alguns casos de HDC, e é causada por monossomia de uma porção do cromossoma 4p^[3], embora a frequência de HDC em doentes com esta síndrome seja baixa^[9].

Foram reportados casos de deleção da região terminal do cromossoma 8p, associados a malformações cardíacas, anomalias renais, alterações do desenvolvimento neurológico e dismorfia facial ligeira^[3,13].

Em vários casos de HDC, associados a outras malformações, foram detetadas alterações na região terminal do braço longo do cromossoma 1, em particular del(1)(q41-q42). Estes doentes têm fenótipo semelhante à Síndrome de Fryns^[3,9].

HDC Associada a Síndromes

Estima-se que 10% dos doentes com HDC tenham um diagnóstico de uma síndrome^[13,19]. Algumas destas síndromes já têm uma causa genética conhecida, ou seja uma mutação específica que a causa, enquanto que noutras, a mutação que a origina ainda não é conhecida. Na tabela 4.2 apresentam-se as síndromes com mutação genética conhecida que estão mais associadas a HDC.

A síndrome de Fryns é provavelmente a síndrome mais diagnosticada em doentes com HDC. Esta consiste em malformações múltiplas, alterações neurológicas e alterações do diafragma em cerca de 80% dos indivíduos, mais frequentemente hérnia de Bochdalek. Apesar de ser o diagnóstico síndromico mais frequente em doentes com HDC, o gene responsável por esta síndrome ainda não é conhecido, mas pensa-se que a sua transmissão seja autossómica recessiva. Como o gene ainda não é conhecido o diagnóstico é clínico, e assim é importante a análise do cariótipo em fibroblastos da pele para descartar outras síndromes, pois por vezes as alterações cromossómicas não estão presentes em células sanguíneas. Assim, é difícil estimar a frequência real de HDC nestes doentes, pois a hipótese diagnóstica de Síndrome de Fryns é mais frequentemente colocada em doentes que se apresentam com HDC^[3,13].

Síndrome	Gene/Hereditariedade	Frequência de HDC
Cornelia de Lange	NIPBL, SMC3/ AD; SMC1A/ XL	Até 5%
Síndrome Craniofrontonasal	EFNB1/ LX	Raro
Síndrome Denys-Drash	WT1/ AD	Raro
Síndrome Donnai-Barrow	LRP2/ AR	Aprox. 70%
Síndrome Mathew-Wood	STRA6/ AR	Aprox. 50%
Disostose Espondilocostal	DLL3, MESP2, LFNG, HES7/ AR	Raro
Síndrome Simpson-Golabi-Behmel	GPC3/LX	Raro
Síndrome Beckwith-Wiedemann	Desregulação genes em 11p15.5/ Maior parte mutação de novo	Raro
Síndrome de microftalmia com lesões de pele lineares	HCCS/ LX	Raro
Síndrome de Goltz	PORCN/LX	Raro

Tabela 4.2: Algumas síndromes associadas a HDC^[3,13]. AD: autossómica dominante; AR: autossómica recessiva; LX: ligado ao X.

5. Epidemiologia

A HDC é um defeito congénito comum, representando 8% de todas as malformações congénitas *major*^[1] e que se associa a elevada mortalidade e morbilidade^[9]. O facto de existirem diferentes métodos de recolha de dados sobre a frequência desta doença torna difícil estimar ao certo a sua prevalência. Alguns estudos incidem sobre toda a população, incluindo assim os casos que são diagnosticados durante a gravidez, enquanto que outros estudos incluem apenas os casos de recém-nascidos que sobrevivem ao parto.

5.1 Prevalência

A prevalência da HDC varia consoante o método utilizado para o estudo, obtendo-se valores entre 1/1750 e 1/5880 nascimentos. No entanto, a média da prevalência é de 1/4000 nascimentos^[9].

5.2 HDC Isolada e HDC Complexa

A HDC é considerada isolada quando nenhuma outra malformação *major* é aparente. No entanto, estão geralmente associadas outras alterações, como a hipoplasia pulmonar na maior parte dos casos, malrotação intestinal e hipoplasia do coração esquerdo. Estas alterações são consideradas como parte da entidade HDC^[9], e por isso doentes com estas alterações são considerados casos de HDC isolada.

A HDC complexa é diagnosticada quando ocorre associada a outras malformações *major*. Estas anomalias podem ser a manifestação de uma síndrome, o que acontece em cerca de 10% dos casos de HDC^[13,19], ou um conjunto de malformações não-sindrómicas^[9].

Um estudo efectuado numa população durante 29 anos, que teve em conta todas as gravidezes, detectou 139 casos de HDC, destes, 85 (61.2%) estavam associados a anomalias congénitas *major*^[20]. As anomalias congénitas mais frequentemente encontradas foram as cardiovasculares (27.5%), urogenitais (17.6%), musculoesqueléticas (15%) e do sistema nervoso central (9.8%)^[20]. No mesmo estudo, 18% dos casos eram anomalias cromossómicas, incluindo trissomia 18, 17.3% eram condições dismórficas não cromossómicas e os restantes 25.9% eram anomalias congénitas múltiplas não-sindrómicas^[20].

5.3 Mortalidade

Alguns estudos incluem apenas os recém-nascidos diagnosticados, e não os nados-mortos ou abortos (espontâneos ou provocados) e a incidência de morte fetal espontânea ronda os 7-10%^[8]. Assim podem-se obter valores de mortalidade que não são reais. Esta discrepância é descrita como a “mortalidade escondida” da doença^[9].

A sobrevivência pode ser excelente, se o parto ocorrer num centro especializado, ou se o recém-nascido for rapidamente estabilizado e transferido para um, chegando assim aos 92%^[9]. No entanto, tendo em conta todos os casos de HDC, a mortalidade é em média superior a 50%^[9].

6. Diagnóstico e Manifestações Clínicas

O diagnóstico de HDC pode ser feito antes ou após o nascimento. Em cerca de 75% dos casos o diagnóstico é pré-natal, através de ecografia^[4]. O diagnóstico ecográfico é feito geralmente no 2º trimestre^[21], através da presença de algumas características e achados sugestivos da patologia^[4,21]:

- Presença de órgãos abdominais na cavidade torácica, que poderá ser suspeitada pela ausência de bolha de ar do estômago ou presença desta na cavidade torácica;
- Polihidrâmnios;
- Desvio do mediastino e desvio do eixo cardíaco.

O diagnóstico é particularmente difícil antes das 24 semanas de gestação, e mesmo após as 24 semanas, mais de 25% dos casos de HDC não são diagnosticados^[22]. Se o defeito do diafragma for à direita, o fígado poderá ser o único órgão que hernia para a cavidade torácica, e como este tem uma ecogenicidade semelhante à dos pulmões, o diagnóstico poderá não ser feito^[4].

O diagnóstico pré-natal é importante para identificar os casos de risco e assim realizar rastreios de outras anomalias e o planeamento do nascimento numa Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais^[4,21].

Nos restantes casos, que não são diagnosticados antes do nascimento, a radiografia de tórax e de abdómen são geralmente diagnósticas, mostrando um hemitórax opacificado, com efeito de massa e desvio contralateral do mediastino, com o estômago e ansas intestinais com níveis gasosos no tórax^[3,4].

Recém-nascidos com HDC geralmente apresentam dificuldade respiratória após o nascimento, podendo esta ocorrer imediatamente após o parto ou depois de um intervalo de até 48 horas chamado "período de lua-de-mel"^[8]. Dificuldade respiratória precoce, ou seja antes das 6 horas de vida, é considerada um factor de mau prognóstico^[8]. Os sinais de dificuldade respiratória são a taquipneia, gemido, tiragem, adejo nasal e cianose^[2,8].

Bebés e crianças com HDC podem apresentar-se com abdómen escafoide e tórax em forma de barril^[2,8]. Em alguns casos podem-se auscultar ruídos intestinais (ruídos hidroaéreos) no tórax, bem como uma diminuição dos sons respiratórios por diminuição do fluxo de ar que entra nos pulmões e também desvio do impulso apical, causado por desvio do mediastino^[2,8].

7. Morbidades

Os doentes com HDC têm uma elevada prevalência de morbilidades a longo prazo, associadas a uma menor qualidade de vida^[4], sendo essencialmente uma doença crónica para muitos sobreviventes. Existe no entanto um número crescente de casos reportados em que as sequelas da doença são reduzidas ou essencialmente inexistentes^[3].

As complicações tardias que podem surgir nestes doentes incluem doenças pulmonares, gastro-intestinais, alterações do desenvolvimento neurológico e do crescimento, perda de audição e alterações musculoesqueléticas^[4]. No entanto é por vezes difícil perceber se estas alterações são relacionadas com a doença em si ou com a terapêutica utilizada no período neonatal^[3].

7.1 Morbilidade Pulmonar

Uma grande parte dos doentes apresenta algum grau de doença pulmonar^[3,4]. A hipertensão pulmonar pode estar presente durante os primeiros meses de vida, estando associada a mortalidade precoce^[4]. Uma das grandes morbilidades desta doença é a hipoplasia pulmonar, que consiste numa massa pulmonar diminuída, com um baixo número de divisões brônquicas, bronquíolos respiratórios e alvéolos^[8].

Inicialmente, a hipoplasia pulmonar causa defeitos restritivos pulmonares^[4], embora a função pulmonar pareça melhorar consideravelmente durante a infância^[4], existindo poucas crianças com sintomas em repouso^[3]. Por outro lado, estudos mostram que a capacidade pulmonar volta a deteriorar-se ligeiramente na transição para a vida adulta^[4], havendo obstrução das pequenas vias aéreas e diminuição da perfusão, especialmente no pulmão ipsilateral à lesão diafragmática^[3].

A diminuição da tolerância ao exercício físico pode ser um problema ao longo da vida, bem como a necessidade intermitente de uso de broncodilatadores devido a broncoespasmo. Assim, doentes com HDC estão em risco de descompensação pulmonar por doenças intercorrentes^[3].

7.2 Morbilidade gastro-intestinal e alterações de crescimento

Entre 45 a 89% dos bebés com HDC apresentam doença de refluxo gastro-esofágico^[4]. A DRGE, juntamente com aversão oral e dificuldades alimentares contribuem para o pobre crescimento que ocorre em bebés com HDC, verificando-se um atraso estaturo-ponderal (*failure to thrive*) em cerca de 69% dos bebés com um ano de idade. Para contornar estas morbilidades poderá ser necessária terapêutica farmacológica ou cirúrgica para tratamento da DRGE, inserção de tubo de gastrostomia para alimentação durante os primeiros anos de vida, e em alguns casos, suplementos alimentares ricos em calorias durante longos períodos de tempo^[3,4]. Muitas destas crianças acabam por conseguir ter um crescimento adequado por volta dos dois anos de idade^[8].

7.3 Desenvolvimento neurológico e perda de audição

Atrasos no desenvolvimento neurológico têm sido reportados como uma morbilidade importante em sobreviventes de HDC, variando na sua incidência entre os 12% e os 77%^[4]. Alguns destes défices neurológicos podem melhorar à medida que a criança cresce. A utilização de ECMO está associada a um número mais elevado de défices neurológicos, mas ainda é discutível se isto se deve ao facto de esta terapêutica ser instituída em doentes mais graves ou se são efeitos nefastos da terapêutica em si^[23].

Foram feitos vários estudos para avaliar o desenvolvimento neurológico de sobreviventes de HDC. Aos dois anos de idade cerca de 49% das crianças apresentava um desenvolvimento linguístico e cognitivo dentro da média, no entanto 36% tinha atrasos ligeiros e 15% tinha atrasos severos. Quanto às capacidades motoras, 46% encontrava-se dentro da média, 23% tinha atrasos ligeiros e 31% atrasos severos^[23].

Em idade pré-escolar o desenvolvimento cognitivo parece ser mais favorável, sendo que apenas 22% apresentaram valores no limite inferior e 11% mostravam atrasos em pelo menos uma das componentes testadas no WPPSI-III (Wechsler Intelligence Scale III)^[23,24]. Por outro lado, 34% das crianças em idade escolar apresentam atrasos ligeiros no desenvolvimento motor, e 16% apresentam atrasos significativos^[23].

A surdez neurosensorial (SNS) tem sido reportada em doentes com HDC com prevalências variando entre os 0% e os 100%^[3,4,23]. Por outro lado, um estudo recente realizado por Partridge et al. mostra que a prevalência de SNS em doentes com HDC é de 2.7%, um valor semelhante ao encontrado numa população de bebés com necessidade de tratamento em cuidados intensivos^[23,25]. Foram ainda encontrados vários casos de surdez de condução (SC), em cerca de 34% dos doentes do estudo, um valor de prevalência muito superior ao da população de bebés com necessidade de tratamento em cuidados intensivos (0.5-0.9%). Muitos destes doentes tiveram resolução da SC espontânea ou após colocação de um tubo transtimpânico para normalização da pressão^[25].

É muito importante o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da surdez de modo a prevenir atrasos no desenvolvimento da linguagem e discurso nestes doentes. Adicionalmente, vários estudos mostraram o aparecimento tardio de SNS em alguns doentes com HDC, com diagnóstico por volta dos 5 anos, o que mostra a importância da avaliação audiológica regular destes doentes^[25].

7.4 Alterações musculoesqueléticas

É comum o desenvolvimento de deformidades da parede torácica, estando presentes em cerca de metade dos doentes com HDC^[3]. *Pectus*, mais frequentemente do tipo *escavatum*^[3], e assimetrias progressivas da parede torácica estão presentes em cerca de 21-48% dos sobreviventes de HDC^[4]. Adicionalmente, 10.27% destes doentes apresentam também escoliose^[4]. Estas alterações ocorrem mais frequentemente em doentes com defeitos de grandes dimensões, independentemente do tipo de técnica utilizada na reparação cirúrgica^[3,26].

8. Abordagem e terapêutica

8.1 Abordagem pré-natal

Nas décadas de 1980 e 1990 tentou-se fazer a reparação do defeito diafragmático *in utero*^[27], no entanto a mortalidade derivada deste procedimento era alta^[28] e por isso, a única terapêutica fetal utilizada actualmente é a oclusão traqueal endoscópica do feto (FETO)^[29]. Esta técnica começou a ser utilizada por se ter descoberto que a obstrução laríngea causa retenção de fluido e consequentemente distensão dos pulmões. É um procedimento percutâneo, sob anestesia local, com inserção, através de um endoscópio, de um balão na traqueia do feto que é então insuflado (Figura 8.1). Após o procedimento, são realizadas ecografias a cada uma ou duas semanas para monitorizar a posição do balão e o crescimento fetal^[30]. O balão deve ser retirado por volta das 34 semanas de gestação de modo a permitir a maturação dos pulmões e o desenvolvimento de pneumócitos tipo II^[28,29].

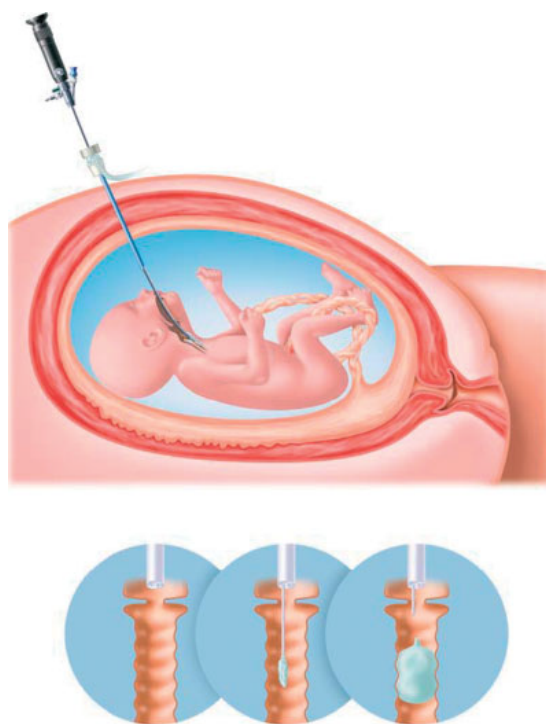


Figura 8.1: Oclusão traqueal endoscópica do feto, retirado de Deprest et al.^[30].

Os critérios para a realização deste procedimento são uma gravidez com feto único, com HDC grave isolada (herniação do fígado e $LHR < 1$ às 26-28 semanas), sem outras alterações anatómicas ou anomalias cromossômicas^[30].

Verificou-se um aumento da sobrevida de 24 para 49% em HDC esquerda e de 0 para 35% em HDC direita. No entanto, está associado a rotura prematura das membranas, ocorrendo 3 semanas após o procedimento em 16.7% dos casos e antes das 34 semanas em 35% dos casos^[28,29].

8.2 Cuidados pós-natais imediatos

Após o parto é importante monitorizar os sinais vitais do recém-nascido e realizar alguns procedimentos de modo a assegurar a sua estabilidade.

O recém-nascido deve ser imediatamente intubado com um tubo endotraqueal, evitando ventilação prolongada com saco ou máscara, pois esta pode causar distensão do estômago e intestino delgado e assim diminuir a capacidade de distensão dos pulmões já hipoplásicos. É importante manter a estabilidade cardiopulmonar e evitar hipercapnia excessiva e hipoxémia para que se consiga prevenir ao máximo o aparecimento da hipertensão pulmonar persistente^[8,22].

Deverá ser também colocada uma sonda oro ou nasogástrica de modo a diminuir a distensão do trato gastrointestinal; um acesso venoso central ou periférico para administração de fluídos e fármacos; e uma linha arterial para monitorizar a pressão arterial, mantendo-a em níveis adequados à idade gestacional^[8,22,31].

Não existe evidência de benefício na utilização de surfactante^[8], podendo até estar associada a uma maior mortalidade, maior necessidade de ECMO e maior incidência de doença pulmonar crónica^[22,32].

8.3 Estratégias de Ventilação

Vários estudos têm reportado que a ventilação agressiva no período neonatal pode levar a barotrauma e piorar o prognóstico dos doentes. Assim, chegou-se à conclusão que a ventilação mínima e a hiperapnia permissiva é mais vantajosa^[8,22,31]. A ventilação deve ser realizada com o menor pico de pressão possível (de preferência inferior a 25cm de H₂O). Assim, a saturação de oxigénio pré-ductal deve ser mantida entre os 85-95%, permitindo-se no entanto saturações até aos 80%, e a PaCO₂ deverá estar entre 45 e 60 mmHg, desde que haja evidência de que os órgãos estão bem perfundidos e o pH seja superior a 7.3.

Existem vários métodos de ventilação, tendo sido realizados estudos para os comparar. Num estudo multicêntrico em que participaram doentes do Hospital de Santa Maria^[33], não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre um grupo de bebés inicialmente tratado com ventilação convencional (VC) e um grupo inicialmente tratado com ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV), no que diz respeito à mortalidade. No entanto, verificaram que o grupo da VC necessitou de suporte inotrópico e ventilatório durante um período de tempo menor e teve menor necessidade de outras terapêuticas, como por exemplo o ECMO.

8.4 Tratamento da Hipertensão Pulmonar

O aumento da resistência vascular pulmonar resulta num *shunt* direito-esquerdo, que agrava a hipoxémia e hiperapnia e gera uma diferença entre a oxigenação pré e pós-ductal^[31]. A ausência desta diferença entre a saturação de oxigénio pré e pós ductal não exclui a presença de hipertensão pulmonar, pois o *shunt* pode ser intracardíaco e não através do canal arterial persistente^[22]. Assim, é indicado realizar ecocardiograma nas primeiras 24 horas de vida para avaliar a pressão pulmonar e a função cardíaca. Tanto a disfunção diastólica do ventrículo direito como do ventrículo esquerdo podem estar presentes e agravam o prognóstico e podem aumentar a necessidade de suporte ventilatório^[22]. O tratamento da HTPP é assim essencial.

O óxido nítrico inalado é um vasodilatador pulmonar directo e reduz a necessidade imediata de ECMO, no entanto, estudos mostram que a utilização de iNO não reduz a necessidade de ECMO a longo termo nem a mortalidade nos doentes com HDC. Apesar desta evidência, em alguns casos observa-se uma boa resposta ao iNO e por isso tem sido utilizado em alguns hospitais e é uma das primeiras escolhas terapêuticas, sendo fundamental a monitorização da resposta através de ecocardiogramas seriados^[22,31].

As prostaglandinas e prostociclinas também podem ser uma das hipóteses a considerar para o tratamento da HTPP pois causam relaxamento do músculo liso e mantêm o canal arterial patente. No entanto, podem causar hipotensão e por isso a avaliação da função cardíaca continua a ser essencial antes da utilização destes fármacos^[31].

O sildenafil (inibidor da PDE5) melhora a oxigenação e a função cardiovascular e pode também aumentar a eficácia do iNO em doentes com má resposta a esta terapêutica^[22,31], no entanto por ser um fármaco de administração oral é pouco utilizado na fase aguda, sendo mais aplicado no desmame do iNO.

A milrinona (inibidor da PDE3) é utilizada como vasodilatador pulmonar e inotrópio e tem mostrado aumento da oxigenação e vasodilatação pulmonar em alguns estudos feitos em recém-nascidos com HTPP que não respondem ao iNO^[31]. Um outro pequeno estudo mostrou também melhoria da função sistólica e diastólica em doentes com HDC^[22].

8.5 ECMO

Em doentes nos quais as terapêuticas referidas anteriormente não foram eficazes na manutenção de uma oxigenação e pressão pulmonar adequadas, o próximo passo a considerar é o ECMO (Extra-corporeal membrane oxygenation)^[31]. No entanto, a utilização de ECMO como uma terapêutica de resgate em doentes com HDC é controversa e por isso tem vindo a diminuir ao longo dos anos^[22,31].

Os critérios para a utilização de ECMO incluem: incapacidade de manter a saturação pré-ductal >85% e/ou a saturação pós-ductal >70%; índice de oxigenação >40; hipotensão sistémica resistente a fluídos e inotrópicos, com sinais de má perfusão (aumento dos lactatos); aumento da hipercapnia e pH <7.15^[22,34].

Está comprovado o benefício desta terapêutica em recém-nascidos com insuficiência respiratória grave associada a doença pulmonar reversível. No entanto, é difícil perceber quais os doentes com doença grave mas reversível. Além disso, o *outcome* após ECMO em bebés com outras doenças pulmonares mais reversíveis é melhor do que em doentes com HDC^[31].

Vários estudos efectuados para avaliar o benefício de ECMO não mostraram haver benefício a longo-termo na utilização desta terapêutica em doentes com HDC^[31].

As morbilidades associadas ao uso de ECMO são muitas, principalmente a nível do desenvolvimento neurológico (como já referido em 7.3). Também as complicações que podem surgir são muitas e incluem hemorragia *major*, hemorragia intracraniana, convulsões e infecção, que são factores importantes no desenvolvimento posterior de défices neurológicos^[23,31].

8.6 Correção Cirúrgica

Um dos objectivos da terapêutica médica é a estabilização cardiovascular do recém-nascido antes da intervenção cirúrgica. No entanto, ainda não é claro qual o momento certo para a cirurgia. Historicamente, a correção cirúrgica era realizada de forma emergente, mas tem-se optado por uma estratégia menos agressiva ao esperar pela estabilização do recém-nascido. É aconselhado esperar entre 24-48 horas para ultrapassar o "período de lua-de-mel", de modo a que as complicações se manifestem em doentes aparentemente estáveis. No entanto, é preciso ter em conta que o adiamento significativo da cirurgia também pode trazer riscos, como a obstrução intestinal, estrangulamento e vôlvulo. Não existem estudos que comprovem o benefício de uma abordagem imediata (nas primeiras 24 horas) ou de uma abordagem diferida. No entanto, tem-se optado pelo adiamento da reparação pois permite diminuir o *stress* fisiológico a que se sujeita o recém-nascido, bem como uma melhor gestão de recursos ao alterar a mortalidade pós-operatória para pré-operatória em doentes graves que não iriam sobreviver qualquer que fosse a intervenção aplicada^[31].

Segundo o CDH EURO Consortium Consensus^[34], a reparação cirúrgica do defeito deve ser feita após estabilização fisiológica, que se define por: pressão arterial normal para a idade gestacional; SaO₂ pré-ductal entre 85 e 95% com FiO₂<50%; lactatos<3 mmol/L; e débito urinário superior a 2mL/kg/h.

Após a cirurgia, o espaço anteriormente ocupado pelos órgãos abdominais irá ser preenchido por ar, e depois por líquido^[31], no entanto não deve ser colocado um tubo de drenagem^[34] pois a alteração abrupta de volume e pressão pode levar a alterações da expansão pulmonar e barotrauma^[31].

A técnica cirúrgica *standard* é uma incisão subcostal com remoção dos órgãos abdominais da cavidade torácica e encerramento do defeito diafragmático. No entanto, a intervenção minimamente invasiva (IMI), através de laparoscopia (mais utilizada em Hérnias de Morgagni) e toracoscopia, tem vindo a ganhar destaque^[22].

Durante a laparoscopia e, principalmente, durante a toracoscopia é utilizada a insuflação de CO₂, que vai gerar um capnotorax e que ao ser absorvido vai levar a uma diminuição da oxigenação e a um aumento da pressão de CO₂, o que pode causar uma acidose grave. Muitos estudos confirmam o aumento intraoperatório da excreção de CO₂ e da acidose durante a toracoscopia, no entanto nem todos os estudos encontraram diferenças nos níveis deste gás quando comparado com a abordagem aberta^[31].

Um outro problema que surge com a utilização da IMI é a maior recorrência da hérnia. Um estudo feito por Tsao et al.^[35], mostrou que 7.9% dos doentes submetidos a IMI tiveram recorrência do defeito a curto prazo, enquanto que apenas 2.7% recorreram após cirurgia aberta. A recorrência do defeito foi maior em doentes que, por terem defeitos de grandes dimensões, necessitaram de um *patch*, principalmente naqueles em que foi realizada IMI (8.8% de recorrência). Apesar da taxa de recorrência ser maior com a IMI, alguns estudos encontraram um aumento da sobrevivência nestes doentes^[31].

Não existem ensaios clínicos aleatorizados para comparar os diferentes tipos de *patch* que podem ser utilizados^[31], no entanto, uma meta-análise recente mostrou que não existe diferença (no que diz respeito à recorrência e à obstrução intestinal do intestino delgado) entre Gore-Tex® e Surgisis®^[22]. A utilização de *patch* para a reparação cirúrgica esta associada a aumento da incidência de refluxo gastroesofágico bem como alterações da função pulmonar, principalmente durante os primeiros seis meses de vida^[1].

9. Prognóstico

Em grande parte dos casos o diagnóstico da HDC é pré-natal, no entanto não existe um aumento da sobrevivência pós-natal nestes doentes. Quando comparados com doentes cujo diagnóstico foi pós-natal, verifica-se um aumento da mortalidade nos doentes diagnosticados antes do nascimento^[1,36]. Isto poderá dever-se ao facto de o diagnóstico pré-natal estar associado a defeitos de maiores dimensões e outras anomalias *major*^[1]. Também a idade gestacional na altura do diagnóstico é um factor de risco independente para maior morbilidade e mortalidade^[37].

No diagnóstico pré-natal podem ser avaliados vários parâmetros que nos podem dar informações sobre o prognóstico dos doentes.

A relação pulmão-cabeça (lung to head ratio: LHR) é calculado entre as 24 e as 26 semanas de gestação através de ecografia. Verificou-se que um $LHR < 1.0$ às 24 semanas geralmente não é compatível com a vida e que quando é superior a 1.4 está associado a muito baixa mortalidade. Também a discrepância entre o valor observado e o valor esperado de LHR para a idade gestacional (IG) é um factor a ter em conta^[1].

O volume pulmonar fetal total, avaliado por ressonância magnética (RM) é considerado o factor preditor de prognóstico mais fiável nos doentes com HDC. Quando a relação entre o valor observado e o esperado para este parâmetro é inferior a 30-35% verifica-se um aumento da mortalidade. Um outro parâmetro avaliado por RMN é a relação entre a intensidade de sinal do pulmão com a do LCR a nível da medula, que é menor em bebés que não sobrevivem^[1].

As características do defeito têm grande importância no prognóstico do doente, em particular a dimensão do defeito e se existe ou não herniação do fígado, que está associada a mortalidade de 50% dos doentes, bem como necessidade de ECMO em 80% dos doentes. Defeitos de grandes dimensões têm uma maior mortalidade e estão associados à necessidade de utilização de *patches* para a reparação do defeito. Há estudos que mostram que a HDC à direita se relaciona com maior mortalidade, no entanto existem outros estudos que não mostram diferenças entre as duas. Por outro lado, sabe-se que os defeitos bilaterais têm maior mortalidade e estão frequentemente associados a outras malformações *major*. Os doentes com hérnias isoladas têm maior probabilidade de sobrevivência e também menos morbilidades a longo prazo^[1].

A ausência de alterações vasculares pulmonares em ecografia é um indicador de melhor prognóstico (valor preditivo negativo elevado)^[1].

O facto do parto ocorrer num centro especializado é preferível, pois a transferência do recém-nascido para um destes centros pode levar a instabilidade hemodinâmica e térmica. Um estudo feito por Aly et al. mostrou que há uma maior mortalidade em bebés que precisaram de ser transportados para um centro especializado quando comparado com bebés que nasceram e foram tratados no mesmo centro. Notou-se também uma maior necessidade de ECMO nesses doentes e uma maior mortalidade dentro de todos os bebés que utilizaram ECMO^[1,38]. Bebés que foram tratados em centros que recebem vários casos de HDC por ano tiveram também melhores resultados no que diz respeito à mortalidade do que aqueles que nasceram em centros menos experientes neste tipo de anomalia^[1].

A prematuridade e o baixo peso à nascença são importantes factores de mau prognóstico. Quanto menor a IG, menor a sobrevivência. Também um índice de Apgar baixo aos 5 minutos e uma hipercapnia severa são factores

de risco para mortalidade significativos^[1,39,40].

Um internamento hospitalar prolongado e a necessidade de suplementação de O₂ são factores que indicam um mau prognóstico no que diz respeito ao desenvolvimento neurocognitivo. A hipertensão pulmonar persistente está também associada a um aumento da mortalidade^[1].

Um estudo que incluiu doentes do Hospital de Santa Maria mostrou que existe associação entre uma pontuação elevada no SNAP-II nas primeiras 12 horas de vida e aumento de mortalidade e da necessidade de terapêutica com ECMO^[41]. A classificação SNAP-II tem em conta a pressão arterial média, temperatura corporal, a relação entre a PO₂ e a FiO₂, o pH sanguíneo, o débito urinário e a ocorrência de convulsões^[42].

Como referido no capítulo 8, ainda existe algum debate acerca das melhores estratégias nestes doentes, quer na terapêutica médica quer cirúrgica. A hiperventilação agressiva, anteriormente utilizada, levou a uma grande mortalidade e morbilidade, que diminuíram com a instituição da ventilação mínima e da hipercapnia permissiva. Apenas cerca de 40% dos doentes submetidos a ECMO sobrevivem, mas isto pode-se dever também ao facto de os doentes que têm indicação para esta terapêutica serem doentes mais graves. Ainda assim, é claro que os doentes submetidos a ECMO apresentam um elevado risco de morbilidades, em particular a nível neurológico (como referido em 7.3)^[1].

10. Conclusões

A HDC continua a ser uma doença de difícil compreensão. A sua etiologia ainda não está completamente esclarecida, mas a interação entre a nutrição e estilo de vida materna com a componente genética parece ser a patogénese mais provável.

Apesar dos avanços nos cuidados pré e pós-natais, esta doença continua a associar-se a elevada mortalidade. Existem diversas abordagens nos doentes com HDC, sendo importante o diagnóstico precoce desta patologia, de modo a detectar casos mais graves que beneficiem de intervenção pré-natal. Existem múltiplos estudos sobre a terapêutica médica e cirúrgica da HDC, não havendo consenso sobre as melhores estratégias a aplicar.

Os avanços que se conseguiram ao nível terapêutico permitiram que muitos doentes que anteriormente não sobreviveriam agora cresçam e assim surjam outras morbilidades. Estes doentes devem ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar de modo a detectar precocemente e ultrapassar algumas das dificuldades que irão surgir e permitir a estas crianças uma melhor qualidade de vida.

No que diz respeito a perspectivas futuras, é importante a realização de estudos em grande escala, utilizando registos de centros especializados em todo o mundo. Assim poderá ser possível esclarecer melhor a etiologia da doença e a sua epidemiologia, de modo a perceber quais as melhores intervenções nestes doentes no que diz respeito à sua terapêutica.

Agradecimentos

Obrigada Dr.^a Joana Saldanha, por ter aceitado fazer este trabalho comigo e por me ter orientado ao longo deste processo.

Obrigada Vasco Pinho por todo o apoio moral e informático (que não foi pouco) na realização deste trabalho.

Obrigada também aos meus colegas de curso e à minha família.

Bibliografia

- [1] Aly, H. and H. Abdel-Hady (2012). *Predictors of Mortality and Morbidity in Infants with CDH*. INTECH Open Access Publisher.
- [2] Schwartz, D. S. (2014). Congenital diaphragmatic hernias. *Medscape*. Last checked: October 2015.
- [3] Pober, B. R., M. K. Russell, and K. G. Ackerman (2010). Congenital diaphragmatic hernia overview. *GeneReviews*.
- [4] Leeuwen, L. and D. A. Fitzgerald (2014). Congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Child Health* 50(9), 667–673.
- [5] Veenma, D., A. de Klein, and D. Tibboel (2012). Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 47(6), 534–545.
- [6] Torfs, C. P., C. J. Curry, T. F. Bateson, and L. H. Honoré (1992). A population-based study of congenital diaphragmatic hernia. *Teratology* 46(6), 555–565.
- [7] Beurskens, L. W., D. Tibboel, and R. P. Steegers-Theunissen (2009). Role of nutrition, lifestyle factors, and genes in the pathogenesis of congenital diaphragmatic hernia: human and animal studies. *Nutr Rev* 67(12), 719–730.
- [8] Maheshwari, A. and W. A. Carlo (2012). Diaphragmatic hernia. In R. M. Kliegman (Ed.), *Nelson textbook of pediatrics*, Chapter 95.8-95.11, pp. 594–597. Saunders Elsevier.
- [9] Pober, B. R. (2007). Overview of epidemiology, genetics, birth defects, and chromosome abnormalities associated with cdh. In *Am J Med Genet Part C: Seminars in Medical Genetics*, Volume 145, pp. 158–171. Wiley Online Library.
- [10] Wiseman, N. E. and R. I. MacPherson (1977). “Acquired” congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 12(5), 657–665.
- [11] Shehata, B. M. and J. Lin (2012). *Congenital Diaphragmatic Hernia with Emphasis on Embryology, Subtypes, and Molecular Genetics*. INTECH Open Access Publisher.
- [12] Keijzer, R., J. Liu, J. Deimling, D. Tibboel, and M. Post (2000). Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol* 156(4), 1299–1306.
- [13] Slavotinek, A. M. (2014). The genetics of common disorders—congenital diaphragmatic hernia. *European Journal of Medical Genetics* 57(8), 418–423.
- [14] Felix, J. F., M. F. van Dooren, M. Klaassens, W. C. Hop, C. P. Torfs, and D. Tibboel (2008). Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: Results of a case-control study. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 82(2), 98–105.

- [15] Waller, D. K., G. M. Shaw, S. A. Rasmussen, C. A. Hobbs, M. A. Canfield, A.-M. Siega-Riz, M. S. Gallaway, and A. Correa (2007). Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161(8), 745–750.
- [16] Yu, L., J. Wynn, L. Ma, S. Guha, G. B. Mychaliska, T. M. Crombleholme, K. S. Azarow, F. Y. Lim, D. H. Chung, D. Potoka, et al. (2012). De novo copy number variants are associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Med Genet* 49(10), 650–659.
- [17] Chen, H. (2006). Pallister-killian syndrome. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*, 784–787.
- [18] McKusick, V. A. (2011). 142340 diaphragmatic hernia, congenital. Last checked: February 2016.
- [19] Slavotinek, A. M. (2005). The genetics of congenital diaphragmatic hernia. In *Semin Perinatol*, Volume 29, pp. 77–85. Elsevier.
- [20] Stoll, C., Y. Alembik, B. Dott, and M. Roth (2014). Associated non diaphragmatic anomalies among cases with congenital diaphragmatic hernia. *Genet Couns* 26(3), 281–298.
- [21] Steinhorn, R. H. (2014). Pediatric congenital diaphragmatic hernia. *Medscape*. Last checked: December 2015.
- [22] Kumar, V. H. (2015). Current concepts in the management of congenital diaphragmatic hernia in infants. *Indian Journal of Surgery*, 1–9.
- [23] Danzer, E. and S. S. Kim (2014). Neurodevelopmental outcome in congenital diaphragmatic hernia: Evaluation, predictors and outcome. *World Journal of Clinical Pediatrics* 3(3), 30.
- [24] Danzer, E., M. Gerdes, J. A. D’Agostino, E. A. Partridge, C. H. Hoffman-Craven, J. Bernbaum, N. E. Rintoul, A. W. Flake, N. S. Adzick, and H. L. Hedrick (2013). Preschool neurological assessment in congenital diaphragmatic hernia survivors: outcome and perinatal factors associated with neurodevelopmental impairment. *Early Hum Dev* 89(6), 393–400.
- [25] Partridge, E. A., C. Bridge, J. G. Donaher, L. M. Herkert, E. Grill, E. Danzer, M. Gerdes, C. H. Hoffman, J. A. D’Agostino, J. C. Bernbaum, et al. (2014). Incidence and factors associated with sensorineural and conductive hearing loss among survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 49(6), 890–894.
- [26] Russell, K. W., D. C. Barnhart, M. D. Rollins, G. Hedlund, and E. R. Scaife (2014). Musculoskeletal deformities following repair of large congenital diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg* 49(6), 886–889.
- [27] Deprest, J. A., K. Nicolaides, and E. Gratacos (2011). Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone. *Fetal Diagn Ther* 29(1), 6–17.
- [28] Snowise, S. and A. Johnson (2014). Tracheal occlusion for fetal diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol* 31(7), 605–616.
- [29] Deprest, J., P. Brady, K. Nicolaides, A. Benachi, C. Berg, J. Vermeesch, G. Gardener, and E. Gratacos (2014). Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the total trial. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, Volume 19, pp. 338–348. Elsevier.

- [30] Deprest, J., E. Gratacos, and K. Nicolaides (2004). Fetoscopic tracheal occlusion (feto) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24(2), 121–126.
- [31] McHoney, M. (2015). Congenital diaphragmatic hernia, management in the newborn. *Pediatr Surg Int* 31(11), 1005–1013.
- [32] Van Meurs, K., C. D. H. S. Group, et al. (2004). Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr* 145(3), 312–316.
- [33] Snoek, K. G., I. Capolupo, J. van Rosmalen, L. Hout, S. Vijfhuizen, A. Greenough, R. M. Wijnen, D. Tibboel, and I. Reiss (2015). Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia: A randomized clinical trial (the vici-trial). *Ann Surg*.
- [34] Reiss, I., T. Schaible, L. van den Hout, I. Capolupo, K. Allegaert, A. van Heijst, M. Goretti Silva, A. Greenough, D. Tibboel, et al. (2010). Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in europe: the cdh euro consortium consensus. *Neonatology* 98(4), 354–364.
- [35] Tsao, K., P. A. Lally, K. P. Lally, C. D. H. S. Group, et al. (2011). Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 46(6), 1158–1164.
- [36] Skari, H., K. Bjornland, G. Haugen, T. Egeland, and R. Emblem (2000). Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg* 35(8), 1187–1197.
- [37] Bouchghoul, H., M.-V. Senat, L. Storme, P. de Lagausie, L. Begue, N. Khen-Dunlop, J. Bouyer, A. Benachi, et al. (2015). Congenital diaphragmatic hernia: does gestational age at diagnosis matter when evaluating morbidity and mortality? *Am J Obstet Gynecol* 213(4), 535–e1.
- [38] Aly, H., D. Bianco-Batlles, M. Mohamed, and T. Hammad (2010). Mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia: a study of the united states national database. *J Perinatol* 30(8), 553–557.
- [39] Group, T. C. D. H. S. (2001). Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J Pediatr Surg* 36(1), 141–145.
- [40] Bohn, D. (2002). Congenital diaphragmatic hernia. *Am J Respir Crit Care Med* 166(7), 911–915.
- [41] Snoek, K. G., I. Capolupo, F. Morini, J. van Rosmalen, A. Greenough, A. van Heijst, I. K. Reiss, H. IJsselstijn, and D. Tibboel (2016). Snap-ii score predicts outcome in congenital diaphragmatic hernia patients. *Pediatric Critical Care Medicine*.
- [42] Richardson, D. K., J. D. Corcoran, G. J. Escobar, S. K. Lee, et al. (2001). Snap-ii and snappe-ii: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 138(1), 92–100.